

## Suomen Melanoomaryhmä ry:n Hoitosuositus 2021

### Ihomelanooman onkologinen hoito

**Kalle Mattila<sup>1</sup>, Tanja Skyttä<sup>2</sup>, Siru Mäkelä<sup>3</sup>, Pia Vihinen<sup>1</sup>, Sanna Iivanainen<sup>4</sup>, Tiia Kettunen<sup>5</sup>, Leena Tiainen<sup>2</sup>, Meri-Sisko Vuoristo<sup>2</sup>, Laura Kohtamäki<sup>3</sup>, Kristiina Tyynelä-Korhonen<sup>5</sup>, Micaela Hernberg<sup>3</sup>**

*TYKS Syöpätaudit ja sädehoito ja Läntinen Syöpäkeskus<sup>1</sup>, TAYS Syövänhoidon vastuualue<sup>2</sup>, HUS Syöpäkeskus<sup>3</sup>, OYS Syöpätaudit ja sädehoito<sup>4</sup>, KYS Syöpäkeskus<sup>5</sup>*

### Sisälllys

1. Patologian perusvaatimukset
2. Liitännäishoidon käyttöaiheet
3. Paikallisesti edenneen tai metastasoineen melanooman hoito
4. Viitteet

### 1. Patologian perusvaatimukset

#### ***Primaaridiagnostiikka***

##### Primaarituumorista:

Breslow (tuumorin paksuus 0.1mm tarkkuudella)  
 Syvyyskasvun taso (Clark I-V)  
 Mitoosit / mm<sup>2</sup>  
 Ulseraatio (kyllä/ei)  
 Pienin sivumarginaali (mm)  
 Syvyysmarginaali (mm)

Histologinen alatyyppe, regressio, TIL-solut, invaasion erityispiirteet  
 Satelliitti- / In transit -pesäkkeet

##### Vartijaimusolmuketutkimuksesta:

Vartijaimusolmukkeiden etäpesäkkeet ja vartijaimusolmukkeiden kokonaismäärä (esim. 2/4)  
 Imusolmuke-etäpesäkkeen koko ja kasvu imusolmukkeen ulkopuolelle  
 Levinneisyysasteen III potilaista BRAF-analyysi (mutaatioanalyysi, jos kasvainsolujen immunohistokemiallinen värjäys (IHC) on negatiivinen)

#### ***Levinneen taudin diagnostiikka***

Biopsiavarmennus etäpesäkkeestä, jos mahdollista  
 BRAF-analyysi (mutaatioanalyysi, jos kasvainsolujen IHC on negatiivinen)

Melanooman levinneisyysaste määritetään AJCC 8 -luokituksen mukaisesti [1].  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5978683/>

## 2. Liitännäishoidon käyttöaiheet

### ***Lääkkeellinen liitännäishoito***

Solunsalpaajista ei ole näyttöä liitännäishoitona. Interferonia ei enää käytetä.

Levinneisyysasteen IIIA potilaiden liitännäislääkehoitoa ei suositella [2].

Immunoterapiaa (nivolumabi ja pembrolitsumabi) voidaan käyttää liitännäishoitona levinneisyysasteen IIIB-D ja etäpesäkkeen leikkauksen jälkeen levinneisyysasteen IV taudissa hyväkuntoisille potilaille (WHO 0-1), joilla ei ole aktiivista immunosuppressiivista lääkitystä vaativia autoimmuunisairauksia [3-6]. Hoidon kesto on yksi vuosi eikä lyhempää hoidon kesto ole tutkittu. Lääkkeiden aiheuttaman pitkäaikaishaitan (tyypin I diabetes, lisämunuaiskuoren tai aivolisäkkeen vajaatoiminta, sydänlihastulehdus jne.) riski suhteessa melanooman uusimisriskin pienentymiseen tulee punnita yhdessä potilaan kanssa.

Dabrafenibin ja trametinibin yhdistelmähoito (erityiskorvattava) yhden vuoden ajan on vaihtoehto BRAF<sup>V600</sup>-mutaatiopositiivisen levinneisyysasteen IIIB-D melanooman liitännäishoidoksi [7,8]. Pelkkää BRAF-estäjää yksinään ei käytetä liitännäishoidossa [9].

Liitännäislääkehoidon valinta tulee tehdä potilaskohtaisesti. Vertailevaa tutkimusta PD-1-vasta-aineiden ja BRAF+MEK-estäjähoitoon tehosta liitännäishoidossa ei ole. Liitännäishoito voi vaikuttaa fertiilitettiin ja tämä on huomioitava hedelmällisessä iässä olevien potilaiden hoitoa suunniteltaessa. Liitännäishoidon aloituksesta voi konsultoida yliopistosairaaloiden onkologeja.

### ***Liitännäissädehoito***

Primaarialueen sädehoitoa voidaan harkita, jos

- leikkauspreparaatissa todetaan satelliittipesäkkeitä
- leikkausmarginaali jää positiiviseksi eikä lisäleikkaukseen ole mahdollisuutta
- leikkaus on vasta-aiheinen
- kyseessä on desmoplastinen, kookas melanooma
- paikallisuusiutuman hoidoksi leikkauksen jälkeen tapauskohtaisesti, mikäli leikkaustulos on epävarma ja liitännäislääkehoidosta pidättäydytään

Paikallisen imusolmukealueen leikkauksen jälkeinen sädehoito voi olla hyödyllistä potilaille, joilla on korkea melanooman uusimisen riski paikallisella imusolmukealueella eikä liitännäislääkehoitoa voida käyttää [2]. Sädehoito voi puolittaa riskin taudin uusimiseen paikallisella imusolmukealueella, mutta ei todennäköisesti vaikuta potilaan elinaikaan. Sädehoidon vaikutuksesta potilaan ennusteeseen ei ole tietoa, jos potilaalle annetaan lääkkeellinen liitännäishoito. [10,11]

Paikallisen imusolmukealueen leikkauksen jälkeistä sädehoitoa voidaan harkita

- kainaloon, mikäli metastaattisia imusolmukkeita on  $\geq 3$  tai yksikin on  $> 3$  cm kooltaan
- nivusalueelle, mikäli metastaattisia imusolmukkeita on  $\geq 4$  tai yksikin on  $> 5$  cm
- kaulalle, mikäli metastaattisia imusolmukkeita on  $\geq 1$

### 3. Paikallisesti edenneen tai metastasoineen melanooman hoito

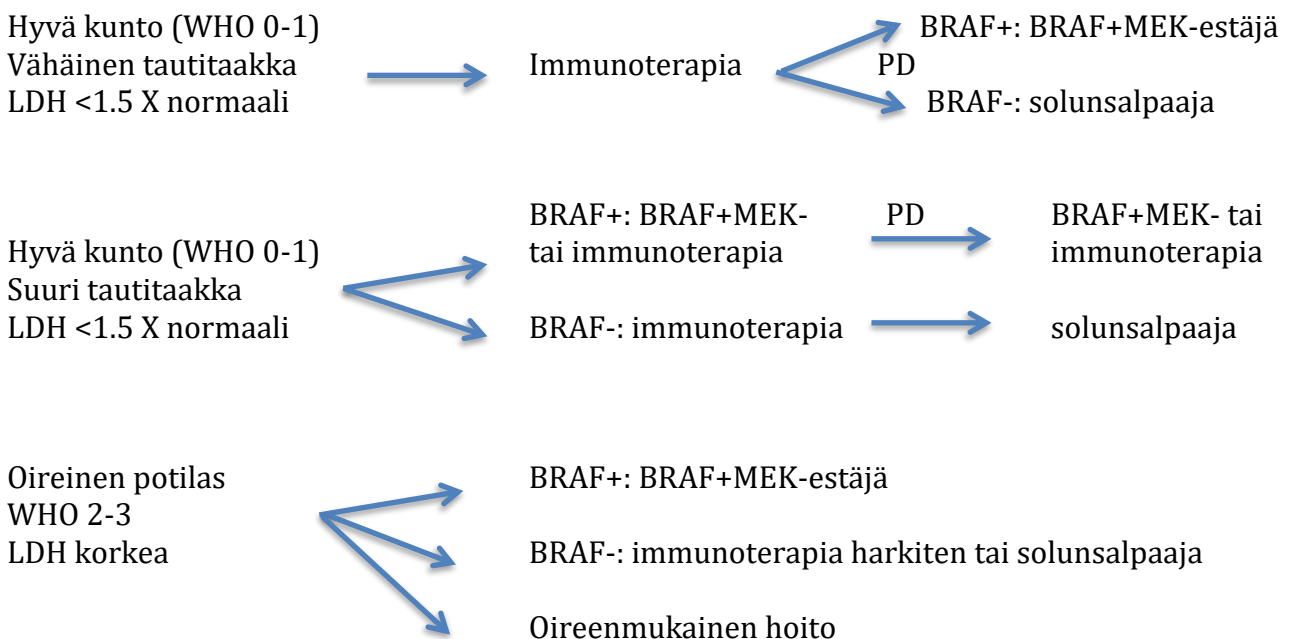
#### Lääkehoito

#### Lääkitystä suunniteltaessa on huomioitava

- potilaan kunto (ECOG-suorituskykyluokka = WHO)
- perussairaudet ja lääkkitykset
- melanooman levinneisyys ja tautitaakka (vartalon ja pään kuvantaminen) ja tarvittaessa muita kuvantamisia
- laktaattidehydrogenaasi (LDH)
- BRAF<sup>V600</sup>-mutaatio
- PD-L1-ekspressio voi olla avuksi immunologisen yhdistelmähoidon harkinnassa

#### Hoidon valinta ja toteutus

- Potilaan rekrytoimista kliinisiin hoitotutkimuksiin suositellaan aina kun mahdollista sekä ensilinjassa että myöhemmissä hoitolinjoissa. Avoimet tutkimukset ilmoitetaan sairaaloiden tai syöpäkeskusten verkkosivuilla.
- Hoitovastetta arvioidaan noin 12 viikon välein (vartalon ± pään kuvantaminen).
- Hoidon haittavaikutusten seurantaan suositellaan käyttämään digitaalisia työkaluja (Digihoitopolku, Noona, Kaiku jne. mobiiliseurantasovellukset).
- Potilaalle nimetty omahoitaja (infuusiohoitaja/tablettihoitaja) edistää hoidon haittavaikutusten seurantaa ja hoitoon sitoutumista.
- Immunoterapia suositellaan kirjaamaan potilaan riskitietoihin huomioitavana lääkityksenä.



### ***Immunoterapia: nivolumabi ja pembrolitsumabi [12-15]***

#### ***Ipilimumabin ja nivolumabin yhdistelmähoito [16-20]:***

- Voidaan harkita valikoiduille, hyväkuntoisille (WHO 0-1) potilaille. Yhdistelmähoitoa puoltavia tekijöitä ovat suuri tautitaakka, koholla oleva LDH, kasvaimen PD-L1-negatiivisuus, kasvaimen BRAF<sup>V600</sup>-mutaatiopositiivisuus ja oireettomat, pienet aivoetäpesäkkeet.
- Yhdistelmähoito aiheuttaa yli 50 %:lle potilaista vakavia haittavaikutuksia, jotka vaativat korkea-annos kortikosteroidihoitoa ja mahdollisesti muita immunosuppressiivisia hoitoja (mm. infliksimabi, mykofenolaatti, IVIG [21,22]). Hoito suositellaan toteutettavaksi yliopistollisissa keskussairaaloissa, joissa on haittavaikutusten hoitoon perehtynyt monialainen tiimi ja joissa voidaan arvioida potilaan soveltuvuus avoimna oleviin lääkehoitotutkimuksiin.

***BRAF+MEK-estäjähoito [23-25]:*** dabrafenibi ja trametinibi (erityiskorvattava), enkorafenibi ja binimetinibi (erityiskorvattava), vemurafenibi (erityiskorvattava) ja kobimetinibi (ei saatavilla Suomessa).

***Solunsalpaajahoito [26-28]:*** dakarbatsiinipohjainen solunsalpaajahoito (DTIC, DOBC, temotsolomidi, TOL=temotsolomidi-vinkristiini-lomustiini), paklitakseli+karboplatiini, sisplatiini+etoposidi.

***Isoloitu raajaperfuusio (ILP) [29]:*** Potilas, jolla on yksittäisen raajan alueelle metastasoinut melanooma, saattaa soveltua ILP-hoitoon. Hoito toteutetaan HUS:ssa.

***TVEC [30]:*** Paikallisesti (iholle, ihon alle, pinnallisiin imusolmukkeisiin) edennyt, kirurgisen hoidon ulottumattomissa oleva levinneisyysasteen III tai IV M1a melanooma saattaa soveltua TVEC-pistohoitoon. Hoidosta voi konsultoida HUS:n tai KYS:n onkologeja, etenkin jos potilas ei sovellu muuhun immunoterapiaan.

#### ***Hoidon tauotus immunoterapiassa***

Täydellisessä hoitovasteessa (CR) immunoterapia voidaan tauottaa vähintään 6kk hoidon jälkeen, mikäli täydellinen hoitovaste säilyy kahdessa peräkkäisessä kuvauksessa. Osittaisessa hoitovasteessa (PR) tai stabiilissa tautitilanteessa (SD) hoidon tauottamista voidaan harkita 1-2 vuoden hoidon jälkeen, mikäli kahdessa perättäisessä kuvauksessa tilanne on muuttumaton. Jos kasvainten pieneneminen jatkuu, ei hoitoa tule lopettaa. Harkitse FDG-PET-TT-kuvausta hoidon tauotuksen yhteydessä [31,32].

#### ***Uusintahoito***

Mikäli immunoterapialla on saavutettu hoitovastetta ja tauti lähtee etenemään hoidon lopetuksen jälkeen, voidaan immunoterapiaa (PD-1-estäjä, CTLA-4-estäjä tai CTLA-4 + PD-1-estäjä [31,33]) harkita uudelleen tapauskohtaisesti. Myös BRAF+MEK-estäjähoitoa voidaan harkita tapauskohtaisesti, jos potilas on välissä saanut jotain muuta hoitoa. Tieteellinen näyttö uusintahoidosta on vielä vähäistä.

## **Sädehoito**

### Stereotaktinen sädehoito

- paikallisesti kuratiivistavoitteinen hoito yksittäisiin etäpesäkkeisiin (mm. aivot, keuhko, maksa)

### Palliatiivinen sädehoito

- oireiset etäpesäkkeet (kivun hoito), kokoaivosädehoito (harvoin)

Sädehoito voidaan antaa samanaikaisesti immunoterapian kanssa ja se saattaa tehostaa immunoterapian vaikutusta. Tutkimustulokset sädehoidon ja immunoterapian yhdistämisen hyödyistä ovat ristiriitaisia [34,35].

BRAF+MEK-estäjähoidon osalta suositellaan turvallisuussyistä (sädenekroosiriski) noin viikon taukoa sädehoidon yhteydessä, etenkin kriittisten kohteiden (esim. aivot, selkäranka, keuhkot, maksa) osalta. Kansainväliset suositukset vaihtelevat: NCCN suosittelee lääketaukoa  $\geq 3$  vrk ennen ja jälkeen perinteisen fraktioidun sädehoidon ja  $\geq 1$  vrk ennen ja jälkeen stereotaktisen sädehoidon. ESMO suosittelee lääketaukoa kokoaivosädehoidon aikana, mutta ei välttämättä stereotaktisen hoidon yhteydessä. [31,36]

## ***Etäpesäkkeiden kirurginen hoito tai muut paikallishoidot (RF-ablaatio, HIFU)***

Yksittäisten etäpesäkkeiden kirurgista poistoa tai muuta paikallishoitoa voidaan harkita etenkin, jos taudin kulku on hidas.

## **4. Viitteet:**

1. Gershenwald JE, Scolyer RA, Hess KR, et al. Melanoma Staging: Evidence-Based Changes in the American Joint Committee on Cancer Eight Edition Cancer Staging Manual. *CA Cancer J Clin.* 2017;67:472-492.
2. Michielin O, Van Akkooi A, Lorigan P, et al. ESMO consensus conference recommendations on the management of locoregional melanoma: under the auspices of the ESMO Guidelines Committee. *Ann Oncol* 2020;31:1435-1448.
3. Weber J, Mandala M, Del Vecchio M, et al. Adjuvant nivolumab versus ipilimumab in resected stage III melanoma. *N Engl J Med* 2017;377:1823-35.
4. Ascierto PA, Del Vecchio M, Mandala M, et al. Adjuvant nivolumab versus ipilimumab in resected stage IIIB-C and stage IV melanoma (CheckMate 238): 4-year results from a multicentre, double-blind, randomised controlled, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2020;21:1456-77.
5. Eggermont AMM, Blank CU, Manadala M, et al. Adjuvant pembrolizumab versus placebo in resected stage III melanoma. *N Engl J Med* 2018;378:1789-801.

6. Eggermont AMM, Blank CU, Mandala M, et al. Longer Follow-Up Confirms Recurrence-Free Survival Benefit of Adjuvant Pembrolizumab in High-Risk Stage III Melanoma: Updated Results From the EORTC 1325-MG/KEYNOTE-054 Trial. *J Clin Oncol* 2020;38:3925-3936.
7. Hauschild A, Dummer R, Schadendorf D, et al. Longer Follow-Up Confirms Relapse-Free Survival Benefit With Adjuvant Dabrafenib Plus Trametinib in Patients With Resected BRAF V600-Mutant Stage III Melanoma. *J Clin Oncol* 2018;36:3441-3449.
8. Dummer R, Hauschild A, Santinami M, et al. Five-Year Analysis of Adjuvant Dabrafenib plus Trametinib in Stage III Melanoma. *N Engl J Med* 2020;383:1139-48.
9. Maio M, Lewis K, Demidov L, et al. Adjuvant vemurafenib in resected BRAFV600 mutation-positive melanoma (BRIM8): a randomised double-blind, placebo-controlled, multicentre, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2018;19:510-520.
10. Michielin O, Van Akkooi ACJ, Ascierto PA, Dummer R, Keilholz U. Cutaneous melanoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2019;30:1884-1901.
11. [https://www.nccn.org/professionals/physician\\_gls/pdf/cutaneous\\_melanoma.pdf](https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/cutaneous_melanoma.pdf)
12. Hamid O, Robert C, Daud A, et al. Five-year survival outcomes for patients with advanced melanoma treated with pembrolizumab in KEYNOTE-001. *Ann Oncol* 2019;30:582-588.
13. Robert C, Ribas A, Schachter J, et al. Pembrolizumab versus ipilimumab in advanced melanoma (KEYNOTE-006): post-hoc 5-year results from an open-label, multicentre, randomised, controlled, phase 3 study. *Lancet Oncol* 2019;20:1239-51.
14. Robert C, Long GV, Brady B, et al. Nivolumab in previously untreated melanoma without *BRAF* mutation. *N Engl J Med*. 2015;372:320-330.
15. Ascierto PA, Long GV, Robert C, et al. Survival Outcomes in Patients With Previously Untreated BRAF Wild-Type Advanced Melanoma Treated With Nivolumab Therapy. *JAMA Oncol* 2019;5:187-194.
16. Larkin J, Chiarion-Sileni V, Gonzales R, et al. Combined Nivolumab and Ipilimumab or Monotherapy in Untreated Melanoma. *N Engl J Med* 2015;373:23-43.
17. Wolchok JD, Chiarion-Sileni V, Gonzales R, et al. Overall Survival with Combined Nivolumab and Ipilimumab in Advanced Melanoma. *N Engl J Med* 2017;377:1345-56.
18. Larkin J, Chiarion-Sileni V, Gonzales R, et al. Five-Year Overall Survival with Combined Nivolumab and Ipilimumab in Advanced Melanoma. *N Engl J Med* 2019;381:1535-46.
19. Tawbi H, Forsyth P, Algazi A. Combined Nivolumab and Ipilimumab in Melanoma Metastatic to the Brain. *N Engl J Med* 2018;379:722-30.

20. Lebbe C, Meyer N, Mortier L, et al. Evaluation of Two Dosing Regimens for Nivolumab in Combination With Ipilimumab in Patients With Advanced Melanoma: Results From the Phase IIIb/IV CheckMate 511 Trial. *J Clin Oncol* 2019;37:867-875.
21. Haanen JBAG, Carbonnel F, Robert C, et al. Management of toxicities from immunotherapy: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2017;28(suppl\_4):iv119-iv142.
22. Brahmer JR, Lacchetti C, Bryan J, et al. Management of Immune-Related Adverse Events in Patients Treated With Immune Checkpoint Inhibitor Therapy: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline. *J Clin Oncol* 2018;36:1714-1768.
23. Long GV, Flaherty KT, Stroyakovski D, et al. Dabrafenib plus trametinib versus dabrafenib monotherapy in patients with metastatic BRAF V600E/K-mutant melanoma: long-term survival and safety analysis of a phase 3 study. *Ann Oncol*. 2017;28:1631-1639.
24. Drummer R, Ascierto PA, Gogas HJ, et al. Overall survival in patients with BRAF-mutant melanoma receiving encorafenib plus binimetinib versus vemurafenib or encorafenib (COLUMBUS): a multicentre, open-label, randomised, phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2018;19:1315-1327.
25. Ascierto PA, McArthur GA, Dreno B, et al. Cobimetinib combined with vemurafenib in advanced BRAF(V600)-mutant melanoma (coBRIM): updated efficacy results from a randomised, double-blind, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2016;17:1248-60.
26. Eggermont AM, Robert C. New drugs in melanoma: it's a whole new world. *Eur J Cancer*. 2011;47:2150-7.
27. Pyrhonen S, Hahka-Kemppinen M, Muhonen T. A promising interferon plus four-drug chemotherapy regimen for metastatic melanoma. *J Clin Oncol*. 1992;10:1919-26.
28. Mattila KE, Vihinen P, Ramadan S, et al. Combination chemotherapy with temozolomide, lomustine, vincristine and interferon-alpha (TOL-IFN) plus vemurafenib or TOL-IFN as first-line treatment for patients with advanced melanoma. *Acta Oncol* 2019;28:1-5.
29. Moreno-Ramirez D, de la Cruz-Merino L, Ferrandiz, et al. Isolated Limb Perfusion for Malignant Melanoma: Systematic Review on Effectiveness and Safety. *Oncologist* 2010; 15:416-427.
30. Andtbacka RH, Kaufman HL, Collichio F, et al. Talimogene Laherparepvec Improves Durable Response Rate in Patients With Advanced Melanoma. *J Clin Oncol* 2015;33:2780-8.
31. Keilholz U, Ascierto PA, Dummer R, et al. ESMO Consensus conference recommendations on the management of metastatic melanoma: under the auspices of the ESMO Guidelines Committee. *Ann Oncol* 2020;31:1435-1448.

32. Seth R, Messersmith H, Kaur V, et al. Systemic Therapy for Melanoma: ASCO Guideline. J Clin Oncol 2020;38:3947-3970.
33. Zimmer L, Susmitha A, Erogly Z, et al. Ipilimumab alone or in combination with nivolumab after progression on anti-PD-1 therapy in advanced melanoma. Eur J Cancer 2017;75:47-55.
34. Filippi AR, Fava P, Badellino S, et al. Radiotherapy and immune checkpoints inhibitors for advanced melanoma. Radiother Oncol 2016;120:1-12
35. Knispel S, Stang A, Zimmer L, et al. Impact of a preceding radiotherapy on the outcome of immune checkpoint inhibition in metastatic melanoma: a multicenter retrospective cohort study of the DeCOG. J Immunother Cancer 2020;8: e000395
36. NCCN guidelines version 2.2021.  
[https://www.nccn.org/professionals/physician\\_gls/pdf/cutaneous\\_melanoma.pdf](https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/cutaneous_melanoma.pdf)